

INVESTIGACIONES SOBRE EL METABOLISMO DE LA GUANIDINA

por los doctores

A. RÉMOND (de Metz)

Profesor de Clínica Médica (de Toulouse)

y

H. COLOMBIÉS

Antiguo Jefe de Clínica

La guanidina, aislada en 1861 por STREKER, ocupa un lugar importante entre los productos de descomposición de las materias albuminoideas; es uno de los elementos esenciales de este conjunto que constituye lo que la química biológica ha llamado el nitrógeno residual. La guanidina desempeña un gran papel a causa de su toxicidad en los fenómenos patológicos de la vida.

Los biólogos alemanes y americanos han hecho numerosos trabajos sobre esta cuestión, al contrario de Francia, donde pocos autores se han ocupado de hacer investigaciones sobre el metabolismo de la guanidina.

Sin embargo, en el servicio de Clínica Médica de uno de nosotros, esta cuestión había ya sido estudiada (*Gazette des Hôpitaux*, 1921, p. 645. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1917), y se había formulado la hipótesis de que la guanidina estaba en el organismo bajo la dependencia inmediata de las glándulas paratiroides y que la acción de los extractos paratiroides en el tratamiento de la uremia debía ocupar un lugar importante en la terapéutica de esta afección. Numerosas experiencias clínicas confirmaron esta hipótesis, pero como tan sólo el ácido picrolínico podía dosificar en aquella época la guanidina, este método dejaba dudas que lo hicieron inaceptable.

La existencia de un procedimiento de dosificación, aplicable a la clínica que nos fué revelado en una revista americana: el *Bulletin Johns Hopkins Hospital*, de Baltimore (Baltimore XL abril 1927) por un trabajo de RALPH MAJOR y WEBER; al servirnos de este método de dosificación ligeramente modificado, estudiamos la tasa de la guanidina sanguínea en toda una serie de estados patológicos y de este modo procuramos obtener algunas nociones sobre su metabolismo. Hemos efectuado dos series de dosificaciones, constando una de ciento sesenta y siete análisis y la segunda, hecha seis meses más tarde, nos dió sesenta cifras.

Estos son los resultados que vamos a exponer hoy:

Primeramente, hemos probado de establecer la tasa de la guanidina en un individuo normal. Se hicieron diez análisis en individuos jóvenes que parecían exentos de taras mórbidas y estaban hospitalizados por afecciones quirúrgicas poco graves. Hemos obtenido cifras de guanidina que varían entre 0,016 y 0,022 por 1000 cm³ de sangre. Estas cifras son sensiblemente análogas a las proporcionadas por los americanos, quienes en 1927 admitieron que la tasa normal de la guanidina en

el individuo sano era cerca de 0g. 02 por 1000 cm.³. Admitiremos, pues, esta cifra señalando bien la guanidemia sanguínea normal. En nuestros individuos el análisis de la sangre entre otros detalles daba las cifras medias siguientes:

Nitrógeno uréico	0 g.17
Nitrógeno residual	0 g.18
Colesterina	1 g.45

colesterina

El coeficiente $\frac{\text{colesterina}}{\text{N. residual}}$ era de 8. La tensión arterial media era sensiblemente normal: 14 — 8 con el aparato de VAQUEZ modificado por BOULITTE.

Como cada dosificación de guanidina iba acompañada de un análisis completo de sangre, teniendo en cuenta las cifras obtenidas para la urea, el nitrógeno residual y la colessterina, probamos de estudiar las relaciones que podían existir entre la tasa de la guanidina y el estado de las funciones hepáticas y renales.

Agrupando los resultados obtenidos según las cantidades crecientes de guanidina, hemos podido obtener las cantidades medias siguientes:

Primer grupo: 45 enfermos.

Guanidina	0 gr. 0291 por 1000 cm. ³
Nitrógeno total	0 " 48 " " "
Nitrógeno residual	0 " 24 " " "
Colesterina	1 " 50 " " "

colesterina

Coeficiente: $\frac{\text{colesterina}}{\text{Az. residual}} = 6,25$

Segundo grupo: 30 enfermos

guanidina	0 gr. 0480 por 1000 cm. ³
Nitrógeno total	0 " 58 " " "
Nitrógeno residual	0 " 25 " " "
Colesterina	1 " 60 " " "

colesterina

Coeficiente: $\frac{\text{colesterina}}{\text{Az. residual}} = 6,40$

Tercer grupo: 46 enfermos

Guanidina	0 gr.	0700	por 1000	cm. ³
Nitrógeno total	0 "	60	" "	" "
Nitrógeno residual	0 "	26	" "	" "
Colesterina	1 "	75	" "	" "

$$\text{Coeficiente: } \frac{\text{colesterina}}{\text{Az. residual}} = 6,70$$

Cuarto grupo: 21 enfermos

Guanidina	0 gr.	091	por 1000	cm. ³
Nitrógeno total	0 "	58	" "	" "
Nitrógeno residual	0 "	25	" "	" "
Colesterina	1 "	60	" "	" "

$$\text{Coeficiente: } \frac{\text{colesterina}}{\text{Az. residual}} = 6,40$$

Quinto grupo: 33 enfermos

Guanidina	0 gr.	12	por 1000	cm. ³
Nitrógeno total	0 "	70	" "	" "
Nitrógeno residual	0 "	30	" "	" "
Colesterina	1 "	70	" "	" "

$$\text{Coeficiente: } \frac{\text{colesterina}}{\text{Az. residual}} = 5,60$$

Si con la ayuda de estas cifras establecemos las relaciones entre los valores respectivos del nitrógeno total y de la guanidina, comprobamos que a medida que la cantidad de guanidina tiende a disminuir, la cifra que representa la relación $\frac{\text{nitrógeno total}}{\text{guanidina}}$ tiende a

que representa la relación $\frac{\text{nitrógeno total}}{\text{guanidina}}$ tiende a aumentar. Las cantidades de guanidina están en relación con las cantidades de nitrógeno total contenido en la sangre, de tal modo, que a medida que el nitrógeno total disminuye, la cifra necesaria para multiplicar la cifra de guanidina y encontrar la del nitrógeno total aumenta. Podemos, pues, decir, que las variaciones de la guanidina parecen absolutamente independientes en relación con las del nitrógeno total.

Comparemos ahora las cifras de guanidina y las de la colessterina sanguínea: parecen también independientes una de otra; la colessterina no ve aumentar su tasa con la de la guanidina.

Finalmente, una última ojeada muestra que el nitrógeno residual varía poco, en relación con las modificaciones profundas en la tasa de la guanidina.

Basándose en estos tres hechos: independencias de las cantidades de la guanidina en relación con las del nitrógeno total, del nitrógeno residual y de la colessterina, podemos decir que no existen relaciones entre los trastornos de la función hepática y las variaciones de la guanidina.

En relación con las funciones renales, iguales comprobaciones. Nos hemos basado en las cantidades de urea sanguínea y en las cifras proporcionadas por el cálculo de la constante de AMBARD y de la de BALAVOINE. Por una cifra de guanidina variando entre 0 gr.

021 y 0 gr. 028 por 1000 cm.³, hemos encontrado cantidades de urea que van como términos extremos de 0 gr. 30 a 0 gr. 80. Por una cantidad de urea alcanzando 1 gr. 30 por litro, la cifra de guanidina ha sido igual a 0 gr. 190 por 1000 c.; siendo así que por el contrario en un caso inverso a 0 gr. 30 de urea, corresponde una cifra de 0 gr. 137 por 1000 de guanidina.

En el mismo grupo de hechos por una constante de BALAVOINE y una de AMBARD iguales respectivamente a I, II y 0,06, encontramos una tasa de guanidina igual a 0 gr. 110; e inversamente a una cantidad de guanidina igual a 0 gr. 021 encontramos cifras de constante correspondiente a 0,670 (BALAVOINE) y 0,109 (AMBARD).

No existe, pues, ninguna relación entre la integridad de la función renal y las variaciones de la guanidina.

Los americanos RALPH MAJOR y sus diferentes colaboradores en particular, han pretendido que la guanidina se encontraba en la base de fenómenos de hipertensión observados en el hombre, basándose en los accesos hipertensivos a veces extraordinariamente señalados que se encuentran en el curso de accesos de tetania paratireopriva y que parecían concordar, según ellos, con una tasa de guanidina muy elevada en el momento del acceso.

Tomando rigurosamente la tensión arterial de todos nuestros enfermos, hemos probado a nuestro turno de estudiar las relaciones que pueden existir entre las variaciones de la presión arterial y las de la tasa de la guanidina.

En numerosos casos la hipertensión ha coincidido con una cifra de guanidina elevada; sobre treinta enfermos que presentaban una presión media de 24 - 11 la cifra de guanidina ha alcanzado 0 gr. 09 por 1000 centímetros cúbicos de sangre. Pero existen numerosas excepciones y en no pocos casos ambas cifras parecen independientes una de otra. Hemos podido observar las cifras extremas siguientes: 0 gr. 09 de guanidina correspondiendo a una tensión de 12-7,5 y 0 gr. 0310 correspondiente a 25-15.

Quedaba sólo por verificar en los sujetos que presentaban las cantidades más elevadas de guanidina en la sangre, la hipótesis formulada por uno de nosotros (*Bulletin Acad. Médec.* Janvier 1923, p. 6) referente a la influencia de la medicación paratiroidea sobre la cantidad de guanidina contenida en la sangre.

Trece enfermos fueron sometidos a este tratamiento (ampollas de extracto paratiroideo y sellos de polvo de paratiroides).

Los resultados han sido los siguientes:

	Antes del tratamiento (medianos)	Después del tratamiento (medianos)
Nitrógeno residual	0,28 por 1000	0,17 por 1000
Guanidina	0,0770 "	0,0320 "
Conste. de AMBARD	0,24	0,10
Constante de BALAVOINE	0,39	0,81
	colesterina	
Coeficiente:	$\frac{\text{colesterina}}{\text{N. residual}} = 5,80$	7,90

La acción del paratiroides es, pues, real, y obra no únicamente sobre la guanidina, sino también sobre la cantidad de nitrógeno residual que disminuye, a medida que los distintos coeficientes mejoran, mostrando la restitución del valor funcional de los parénquimas hepáticos y renales.

Tenemos, pues, el derecho de decir que si la presencia de guanidina en la sangre no parece relacionarse necesariamente con una alteración hepática o renal, esta substancia obra de un modo eminentemente desfavorable sobre las funciones de estos dos parénquimas y que esta presencia está condicionada por la insuficiencia paratiroidea, que parece también desempeñar un papel de primer orden en el conjunto de factores de la azoemia por insuficiencia hépato-renal. (Acad. de Médecine, octubre 1928.)

RESUME

La présence de guanidine dans le sang ne semble pas avoir rapport nécessairement avec une alteration hépatique ou renale, bien qu'elle agisse d'une façon éminemment nuisible sur la fonction de ces parenchimes.

Cette présence est conditionnée par l'insuffisance parathyroïdienne qui semble remplir aussi un rôle très important dans l'ensemble des facteurs de l'azotémie par insuffisance hépato-renale.

SUMMARY

The presence of guanidin in the blood does not seem to be necessarily related to a renal or hepatic alteration, although it acts quite unfavourably upon the functions of those parenchymas. This presence is conditioned by the parathyroid insufficiency which also seems to play a first class role in the whole of the factors of the azotemia through hepato-renal insufficiency.